

慢性血栓栓塞性肺动脉高压:构建动物模型的研究进展

胡美曦 黄志华 柳志红 赵智慧 罗勤 赵青

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院,北京 100037)

【摘要】慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)被认为是急性肺血栓栓塞症的一种长期并发症,然而,研究表明,部分确诊为CTEPH的患者并无症状性肺血栓栓塞的既往病史,提示肺血栓栓塞可能并不是CTEPH的唯一病因。尽管近年来对肺动脉高压的研究取得了广泛的进展,但由于缺乏对CTEPH病理生理学的相关研究,此类患者的综合治疗仍面临许多挑战,且患者的预后不容乐观。因此,建立合理可靠的动物模型以揭示CTEPH的发病机制,对于了解其发生和发展、开展相关的药物治疗研究和制定干预策略具有重要意义。现从动物模型的相关研究进展出发,就近年来国内外有关构建CTEPH实验动物模型的方法作简要的介绍和评价。

【关键词】慢性血栓栓塞性肺动脉高压;动物模型;病理生理;肺动脉高压

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.012

Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Advances in Constructing Animal Models

HU Meixi, HUANG Zhihua, LIU Zhihong, ZHAO Zhihui, LUO Qin, ZHAO Qing

(Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】Chronic thromboembolic pulmonary hypertension(CTEPH) is considered to be a long-term complication of acute pulmonary thromboembolism. However, studies have shown that some patients diagnosed with CTEPH have no history of symptomatic pulmonary thromboembolism, suggesting that pulmonary thromboembolism is not the sole cause of CTEPH. Despite the extensive progress in recent research on pulmonary hypertension, the lack of relevant studies on the pathophysiology of CTEPH leaves many challenges of comprehensive treatment for these patients and their prognosis remains poor. Thus, developing reasonable and reliable animal models to reveal the pathogenesis of CTEPH is critical for elucidating its development, conducting relevant drug therapy studies, and developing effective intervention strategies. Based on the progress of recent research, this article will give a brief introduction and evaluation of different CTEPH experimental animal models.

【Key words】Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Animal models; Pathogenesis; Pulmonary hypertension

慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension,CTEPH)是一种罕见的、危及生命的肺栓塞并发症。CTEPH定义为机化的血栓长期阻塞肺动脉导致血流重新分布和肺微血管床重构的一种疾病,属于肺动脉高压的第四大类别,重症患者可导致右心衰竭和死亡^[1]。CTEPH的诊断标准为:经过3个月的规范抗凝治疗后,影像学证实肺动脉存在慢性血栓,且静息状态下右心导管检查测定的肺动脉平均压 ≥ 25 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa),肺动脉楔压 ≤ 15 mm Hg。传统观念普遍认为,CTEPH是急性肺血栓栓塞症的远期并发症,

即急性肺血栓栓塞症的血栓未能及时完全溶解,反复发生血栓栓塞,血栓机化堵塞肺血管床,从而导致肺动脉压(pulmonary arterial pressure, PAP)升高。越来越多的研究表明,即使PAP未达到25 mm Hg的临界值,仍会出现与CTEPH患者相似的症状,此部分患者可能患有慢性血栓栓塞性疾病^[2-3]。事实上,栓塞后静息时PAP > 19 mm Hg与长期的死亡率增加相关^[4-5]。CTEPH的特定影像学诊断标志包括通气/灌注扫描上不匹配的充盈缺陷和多探头CT血管造影、磁共振成像或常规肺神经血管造影显示的环样狭窄、网状征、线状征或慢性完全闭塞等。

基金项目:中国医学科学院临床与转化医学研究基金(2020-I2M-C&T-B-055,2021-I2M-C&T-B-032);北京市自然科学基金面上项目(7202168)

通信作者:柳志红, E-mail: zhihongliufuwai@163.com

有 3% ~ 4% 的患者在急性肺栓塞后发生 CTEPH, 有 10% 的复发性肺栓塞患者发生 CTEPH^[2]。在 CTEPH 中, 肺血管阻力最初由于较大的肺动脉阻塞而增加, 但通过肺微血管重构进一步升高^[2,6], 除压力的增加外, 血流还被重新分布到肺血管系统的通畅部分, 导致剪切应力的局部改变。剪切应力的改变联合全身的危险因素导致内皮功能障碍、炎症、血管收缩和血管舒张受损等病理过程^[7]。此外, 这些过程促进了阻塞和通畅的肺血管的结构重构。这种重构导致肺血管阻力增加, 进而增加右心室的后负荷, 从而导致右心室扩张和右心室肥大^[8]。

肺动脉内膜切除术可在一定程度上消除肺血管的阻塞, 达到短期治愈。然而, 一些无法到达的远端肺阻塞和/或相关的远端肺血管病变可诱发持续性肺动脉高压, 这也是术后的主要并发症。与此同时, 无条件进行肺动脉内膜切除术的患者可在有经验的肺血管中心进行肺动脉球囊扩张成形术。因此, 提高对 CTEPH 的认识可改善未来的医疗管理策略。目前, 已有部分动物模型为 CTEPH 的病理生理学和发病机制提供了参考。现回顾目前广泛应用的动物模型(见表 1), 以提高对 CTEPH 的理解, 为后续相关基础和临床研究提供理论参考依据。

表 1 各类动物模型优劣对比

项目	啮齿类动物模型			大动物模型	
动物类别	大鼠	兔	小鼠	猪	犬
经济成本	低	较低	低	高	较高
操作难度	小	较小	小	大	大
解剖结构	血压与人相近	肺组织结构与人相近	肺解剖与人差异大, 但基因组和蛋白质组数据完备	肺组织结构与人相似	血管明显易找, 具备独立肺循环和体循环系统
纤溶系统	较人活跃	与人相近	较人活跃	较人活跃	较人活跃
可耐受性	好	好	差	好	好
独特优势	经济简便, 便于进行大规模独立实验操作			便于对新的诊断方法和新的治疗策略进行最佳评估	

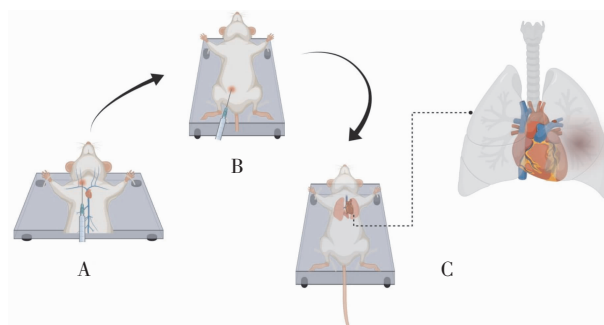
1 啮齿类动物的 CTEPH 模型

由于经济及简便, 便于进行大规模独立实验操作, 啮齿类动物的 CTEPH 模型仍是多项研究中应用最多的。小体型动物中, 大鼠血压和人接近, 对急性缺血和低氧的耐受性强, 易饲养, 经济适用, 取材容易, 无须多人合作, 便于进行病理生理学机制及药物治疗的大规模样本研究。小鼠具有完备的基因组和蛋白质组数据库, 便于今后基因和蛋白质方面的研究, 通过基因敲除小鼠可深入探讨疾病的病因。还有研究^[9]显示, 兔的纤溶系统与人类较接近, 兔的肺组织结构以及肺段分布和血管形态也与人类相似, 且兔性情温顺, 体积适中, 利于做肺动脉造影等影像学检查, 也是较理想的实验动物。

1.1 大鼠的 CTEPH 模型

建立大鼠 CTEPH 模型常用的方法是自体血栓注射, 如 Wu 等^[10]在探究 CTEPH 大鼠模型的炎症作用中采用的方法(图 1): 麻醉前 1 d, 使用玻璃毛细管从眼眶静脉采血, 置于无菌培养皿中过夜。在实验的第 1 天, 用生理盐水将过夜的血液凝块从玻璃毛细管中冲出, 然后在栓塞当天修剪到约 1.1 mm × 3.0 mm 大小的凝块。用 10% 水合氯醛(通常 0.3 mL/100 g)麻醉大鼠, 在无菌条件下暴露左颈外静脉, 继而将已制备的血凝块以大约 0.5 mL/min 的速度注射到左颈静脉, 栓塞后, 如果大鼠出现发绀以及呼吸加速, 则停止

注射。第一次栓塞后第 4 和 11 天, 在相同条件下重复手术, 腹腔注射氨甲环酸(200 mg/kg)抑制内源性纤溶系统。最后一次栓塞 3 周后, 对大鼠进行血流动力学分析(通常进行右心导管检查测量肺动脉平均压)。随后立即用水合氯醛麻醉对大鼠实施安乐死。根据不同的研究目的, 进行相应的取材, 然后进行后续的组织病理或相关分子分析(图 2)。



注: 图 A 为经颈静脉注射自体血栓, 图 B 为每日腹腔注射氨甲环酸 200 mg/(kg · d), 图 C 为多次肺血栓栓塞症诱导形成 CTEPH 模型。

图 1 自体血栓经颈静脉注射法建立大鼠 CTEPH 动物模型

然而, 由于血栓栓塞模型中会出现自发血栓溶解而导致 PAP 增高不可持续或不一致, 报告的 CTEPH 动物模型具有广泛的异质性。因此最近的研究开始对 CTEPH 模型中的许多变量进行修改和调整, 包括栓塞材料(如葡聚糖微球、陶瓷微球和空气)、栓塞操作

的频率(如连续/每日、每周和每两周),以及实验条件(通气量和氧合水平等)^[11-14]。最近,Karpov 等^[12]通过反复静脉注射部分生物可降解的海藻酸钠微球建立大鼠 CTEPH 模型,其特征是特异性肺血管重塑,运动耐量降低,右心室收缩压持续升高,此模型有望用

于相关药物的临床前测试。

关于小鼠的 CTEPH 模型,目前国内外无详细报道,可能是小鼠对栓塞的耐受性相对较差,实验操作难度较高,且小鼠 PAP 测定的相关操作难度较大,因此有关小鼠 CTEPH 模型的建立与应用进展相对缓慢。

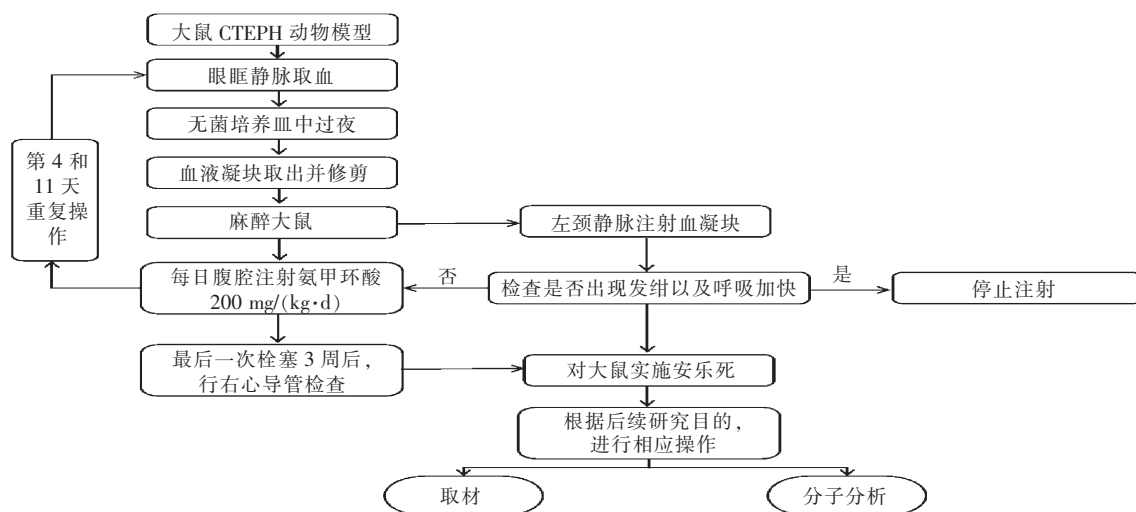


图2 自体血栓经颈静脉注射法建立大鼠 CTEPH 动物模型流程图

1.2 兔的 CTEPH 模型

与兔 CTEPH 模型相关的国内外研究较少,通常也是采用经颈静脉反复多次自体血栓栓塞的方法:对于麻醉后的家兔,常规颈部备皮和消毒,切开皮肤,暴露颈外静脉,经颈外静脉插入中心静脉导管,插入深度约 3 cm,经导管缓慢注射制备好的血栓 3~5 条后,经导管推注生理盐水 10 mL,再进行缝合。第一次注入血栓后 2、4、8 周,重复上述麻醉和实验步骤^[15-16]。

2 大动物的 CTEPH 模型

目前,已在大型动物模型中进行了多项 CTEPH 的病理生理学研究。对于猪、羊和犬使用了不同的栓塞方案和材料,包括空气、自体血凝块和葡聚糖凝胶珠等。这些模型中使用到的测量方法包括使用留置导管或 Swan-Ganz 导管测量 PAP,以及使用 Swan-Ganz 导管、长期植入的流量探头或通过超声、心脏磁共振扫描或压力-容积环路导管测量心输出量和每搏量。压力-容积环路导管还可测量右心室-肺动脉耦合,测量右心室如何应对增加的后负荷^[17]。尽管栓塞后 PAP 急剧增加,很少有研究者在长期随访期间成功建立 CTEPH 模型^[17]。理想情况下,自体血栓能诱导 CTEPH,并模拟血栓释放的潜在因子以及与血栓相互作用的细胞对这一过程的影响。然而,用自体血栓诱导 CTEPH 的研究很大一部分失败了,这最初被归因于动物体内存在比人类更活跃的纤溶系统^[2,18]。因此应用氨甲环酸抑制动物体内的纤溶系统就显得尤为重要。研究发现,用氨甲环酸抑制纤溶系统并在犬体内

成功建立 CTEPH 模型^[19]。描述 CTEPH 动物模型的建成通常包括三个主要终点:(1)肺血流动力学的功能评估;(2)右心室的功能评估;(3)肺血管疾病和右心室重塑的组织学和分子特征。在这方面,对于大动物模型可使用临床相关诊断工具进行全面的评估,如右心导管插入术和先进的成像技术,以及组织学和分子水平的表征,且便于对新的诊断工具以及新的治疗策略进行最佳评估。

2.1 猪的 CTEPH 模型

在目前的大量研究中,一种方法是通过对猪进行左肺动脉结扎和右下肺节段动脉的进行性栓塞,以模拟血栓栓塞引起的近端阻塞^[20-23]。另一种方法是使用较小的微球来阻塞肺血管系统,通过比较注入微球的数量与肺血管床中存在的相同大小的血管分支的数量,可估计肺血管系统阻塞的相对数量。在这些研究中,PAP 和肺动脉阻力在栓塞过程中下降,但随着时间的推移而缓慢但渐进地增加,并在停止栓塞后仍然升高。有研究^[24-26]表明,由于肺循环储备较大,成功诱导 CTEPH 的先决条件包括重复栓塞操作要达到 40%~60% 的肺血管系统阻塞。在猪的体内,尽管有大量的栓塞,但只有当栓塞联合慢性抑制内皮型一氧化氮合酶时才会发生持续的 CTEPH^[22],这也表明,CTEPH 的发展有赖于内皮功能障碍。这些发现与 Rothman 等^[22]的一项研究一致,后者使用了大小类似的陶瓷珠,但未能在猪身上成功诱导持续的 CTEPH。相反,当在犬中使用类似的方案时,在未抑制内皮型

一氧化氮合酶的情况下成功诱导了 CTEPH^[13]。

猪体积大,且实验操作相对方便,对有创操作耐受性较好,其肺叶、肺小叶的分界以及肺动脉的解剖与生理都与人类相似,因此为较理想和常用的大动物模型。

2.2 犬的 CTEPH 模型

通常,会应用自体血栓注射,联合氨甲环酸抗纤溶系统建立犬的 CTEPH 模型,如唐春香等^[27]在一项犬 CTEPH 模型及双能计算机断层扫描和单光子发射计算机断层扫描的比较性研究中,采集犬 15 mL 新鲜血液制成的自体血栓经右侧股静脉导管注入股静脉,并于栓塞前及栓塞后 1 h 分别行相应的影像学检查。术后连续 3 d 每餐喂食氨甲环酸(110 mg/kg),抑制其自身纤溶系统。每隔 2 周重复穿刺、测量、栓塞、扫描、测压及喂药过程,直到 PAP 达到犬的肺动脉高压标准值(收缩压 > 30 mm Hg,舒张压 > 15 mm Hg,或肺动脉平均压 > 20 mm Hg),然后处死动物^[27]。另一种常用方法是向犬的右颈静脉注入陶瓷微珠,建立犬的 CTEPH 模型。通常使用的陶瓷微珠直径为 3 mm,而 PAP 和肺动脉阻力在每次注射后 1 周内常恢复正常,因此需在第一次栓塞后的第 2、4、8 周分别重复进行栓塞,以维持 PAP 的稳定上升^[28]。而当使用 0.1~0.3 mm 的微球时,需 60 d 的重复栓塞以增加 PAP。60 d 后,PAP 出现稳定升高,但无支气管动脉肥大、高流量血管病

变或近端血管阻塞^[29]。然而随着疾病的进展,当肺毛细血管床损伤 > 50% 时,静息状态下肺动脉平均压会 > 25 mm Hg。虽然犬性情凶猛,且实验成本较高,但犬的血管明显易找,具有独立的肺循环和体循环系统,能模拟研究机体对血栓的反应,血流动力学、凝血和纤溶系统的变化情况以及机体神经体液及炎症因子的变化等,同时也可用于评估常用的临床影像学诊断方法^[14,27]。

3 展望

虽然目前已进行了多项 CTEPH 动物模型相关的研究,但要建立完全模拟人类 CTEPH 的动物模型仍较为困难,理想的 CTEPH 动物模型需包括:血栓持续存在并伴肌化、肺动脉高压的持续存在、因血管内血栓未溶解产生的慢性肺动脉阻塞、非阻塞部位肺微小血管病变以及右心室结构重建。在具体的实验研究中需根据实验目的选择适当的实验动物及相应的建模方法,以便取得最佳的实验结果。CTEPH 动物模型可广泛用于描述 CTEPH 的发生和发展以及干预过程中可能存在的性别差异^[30],以及进一步阐明心肺运动试验在慢性血栓栓塞性疾病和 CTEPH 患者中的重要性。未来,CTEPH 动物模型的应用将更加广泛,可在啮齿类动物或小动物中进行电生理学机制的研究,同时可在大动物模型中进行新型抗心律失常药的研究^[31](表 2)。

表 2 CTEPH 相关动物实验

第一作者	研究内容	动物模型类型
Wu ^[10]	炎症在卡拉胶诱导大鼠 CTEPH 模型中的作用	大鼠
Karpov ^[12]	经颈静脉注射海藻酸钠微球建立大鼠 CTEPH 模型	大鼠
周智鹏 ^[15]	研究兔 CTEPH 模型的 64 层螺旋 CT 表现	兔
Stam ^[26]	CTEPH 的肺微血管病变	猪
Aguero ^[17]	近端肺动脉结扎联合远端栓塞诱导猪 PAP 缓慢升高	猪
Guihaire ^[23]	CTEPH 模型的右心室储备	猪

参 考 文 献

- [1] Papamatheakis DG, Poch DS, Fernandes TM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(18): 2155-2169.
- [2] Lang IM, Campean IA, Sadushi-Kolici R, et al. Chronic thromboembolic disease and chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Clin Chest Med, 2021, 42(1): 81-90.
- [3] Claeys M, Claessen G, la Gerche A, et al. Impaired cardiac reserve and abnormal vascular load limit exercise capacity in chronic thromboembolic disease[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(8 Pt 1): 1444-1456.
- [4] Torbicki A. Hypertension: definition of pulmonary hypertension challenged?[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(5): 250-251.
- [5] Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1801915.
- [6] Beltrán-Gómez ME, Sandoval-Zúrate J, Pulido T. From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathobiology and pathophysiology[J]. Arch Cardiol Mex, 2017, 87(1): 26-34.
- [7] Matthews DT, Hemnes AR. Current concepts in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Pulm Circ, 2016, 6(2): 145-154.
- [8] Galie N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(7): 571-576.
- [9] Tarandovskiy ID, Shin HKH, Baek JH, et al. Interspecies comparison of simultaneous thrombin and plasmin generation [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 3885.
- [10] Wu D, Chen Y, Wang W, et al. The role of inflammation in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension induced by carrageenan[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(7): 492.
- [11] Arias-Loza PA, Jung P, Abeßer M, et al. Development and characterization of an inducible rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Hypertension, 2016, 67(5): 1000-1005.
- [12] Karpov AA, Anikin NA, Mihailova AM, et al. Model of chronic thromboembolic

- pulmonary hypertension in rats caused by repeated intravenous administration of partially biodegradable sodium alginate microspheres[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1149.
- [13] Aguero J, Hammoudi N, Bikou O, et al. Chronic pulmonary artery embolization models in large animals[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1816:353-366.
- [14] Mercier O, Fadel E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: animal models[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(5):1200-1206.
- [15] 周智鹏, 王海龙, 杜振宗, 等. 兔慢性肺动脉血栓栓塞模型的建立及其 64 层螺旋 CT 表现[J]. *放射学实践*, 2011, 26(4):398-401.
- [16] Chen HM, Duan YY, Li J, et al. A rabbit model with acute thrombo-embolic pulmonary hypertension created with echocardiography guidance[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(2):221-227.
- [17] Aguero J, Ishikawa K, Fish KM, et al. Combination proximal pulmonary artery coiling and distal embolization induces chronic elevations in pulmonary artery pressure in Swine[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124526.
- [18] Toshner M, Pepke-Zaba J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: time for research in pathophysiology to catch up with developments in treatment[J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6:38.
- [19] Moser KM, Cantor JP, Olman M, et al. Chronic pulmonary thromboembolism in dogs treated with tranexamic acid[J]. *Circulation*, 1991, 83(4):1371-1379.
- [20] Guihare J, Haddad F, Noly PE, et al. Right ventricular reserve in a piglet model of chronic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(3):709-717.
- [21] Boulate D, Perros F, Dorfmueller P, et al. Pulmonary microvascular lesions regress in reperfused chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(3):457-467.
- [22] Rothman A, Wienczek RG, Davidson S, et al. Challenges in the development of chronic pulmonary hypertension models in large animals[J]. *Pulm Circ*, 2017, 7(1):156-166.
- [23] Guihare J, Haddad F, Boulate D, et al. Non-invasive indices of right ventricular function are markers of ventricular-arterial coupling rather than ventricular contractility: insights from a porcine model of chronic pressure overload[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14(12):1140-1149.
- [24] Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(20):1465-1472.
- [25] Mulchrone A, Kellihan HB, Forouzan O, et al. A large animal model of right ventricular failure due to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a focus on function[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5:189.
- [26] Stam K, van Duin RW, Uitterdijk A, et al. Pulmonary microvascular remodeling in chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(6):L951-L964.
- [27] Tang CX, Yang GF, Schoepf UJ, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of dual-energy computed tomography and single photon emission computed tomography in canines[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(2):498-506.
- [28] Kim H, Yung GL, Marsh JJ, et al. Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(4):640.
- [29] Sato H, Hall CM, Griffith GW, et al. Large animal model of chronic pulmonary hypertension[J]. *ASAIO J*, 2008, 54(4):396-400.
- [30] Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, et al. Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan[J]. *Circ J*, 2008, 72(12):2069-2074.
- [31] Claus S, Bleier C, Schüttler D, et al. Animal models of arrhythmia: classic electrophysiology to genetically modified large animals[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(8):457-475.

收稿日期:2021-12-10

(上接第 231 页)

- [16] Scarpone M, Cenko E, Manfrini O. Coronary no-reflow phenomenon in clinical practice[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25):2927-2933.
- [17] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10):1235-1250.
- [18] Lee Y, Kim E, Kim BK, et al. A case of successful reperfusion through a combination of intracoronary thrombolysis and aspiration thrombectomy in ST-segment elevation myocardial infarction associated with an ectatic coronary artery[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):94.
- [19] Wang X, Liu H, Wu H, et al. Safety and efficacy of intracoronary prourokinase administration in patients with high thrombus burden[J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(6):493-499.
- [20] Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(12):1111-1120.
- [21] Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(15):1389-1398.
- [22] Secemsky EA, Ferro EG, Rao SV, et al. Association of physician variation in use of manual aspiration thrombectomy with outcomes following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(2):110-118.
- [23] 田进文, 彭利, 刘漠熔, 等. 逆向精确溶栓联合支架植入术治疗急性冠状动脉闭塞病变 1 例[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013(8):633-635.
- [24] 衣京国, 白静, 彭亮, 等. 冠状动脉内逆向溶栓在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接介入治疗术后 1 年随访[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(9):905-908.
- [25] Xiao Y, Fu X, Wang Y, et al. Effects of different strategies on high thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary catheterization[J]. *Coron Artery Dis*, 2019, 30(8):555-563.
- [26] 郭自同, 沈鑫, 王钊, 等. 逆向溶栓联合 PCI 术对急性 ST 段抬高型心肌梗死的疗效观察[J]. *中国急救医学*, 2017, 37(5):454-457.
- [27] 史习良, 刘刚, 陈佳男. 逆向溶栓联合经皮冠脉介入治疗对 STEMI 患者近期左心功能及远期预后的影响[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(1):23-25.
- [28] Wang Y, Zhao HW, Wang CF, et al. Incidence, predictors, and prognosis of coronary slow-flow and no-reflow phenomenon in patients with chronic total occlusion who underwent percutaneous coronary intervention[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16:95-101.
- [29] Pantea-Rosan LR, Pantea VA, Bungau S, et al. No-reflow after PPCI—A predictor of short-term outcomes in STEMI patients[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9):2956.
- [30] Sezer M, Cimen A, Aslanger E, et al. Effect of intracoronary streptokinase administered immediately after primary percutaneous coronary intervention on long-term left ventricular infarct size, volumes, and function[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(12):1065-1071.

收稿日期:2021-11-16